



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 257/18, C07D 211/06, A61K 31/155, 31/445		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/21670
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Juni 1997 (19.06.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05529		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 11. December 1996 (11.12.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 46 452.4 13. December 1995 (13.12.95) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ANDERSKEWITZ, Ralf [DE/DE]; Stromberger Strasse 36c, D-55411 Bingen (DE). SCHROMM, Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, D-55218 Ingelheim (DE). RENTH, Ernst-Otto [DE/DE]; Schillerstrasse 3, D-55218 Ingelheim (DE). BIRKE, Franz [DE/DE]; Winkeler Strasse 2b, D-55218 Ingelheim (DE). JENNEWEIN, Hans [DE/DE]; Idsteiner Strasse 14, D-65193 Wiesbaden (DE). MEADE, Christopher [GB/DE]; Burgstrasse 104, D-55411 Bingen (DE). DING, Andreas [DE/DE]; Matthias-Grünwald-Strasse 9, D-55218 Ingelheim (DE).			

(54) Title: NEW PHENYLAMIDINE DERIVATIVES, A PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

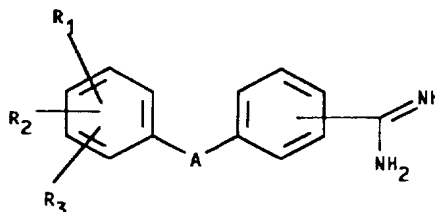
(54) Bezeichnung: NEUE PHENYLAMIDINDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

New phenylamine derivatives, a process for preparing the same and their use as medicaments are disclosed. The disclosed phenylamides correspond to the general formula (I).

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Phenylamidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Phenylamide entsprechen der allgemeinen Formel (I).



(I)

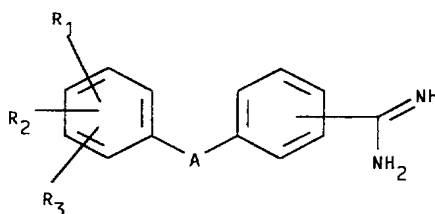
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Neue Phenylamidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

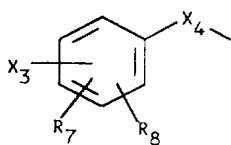
Die Erfindung betrifft neue Phenylamidinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Phenylamidine entsprechen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

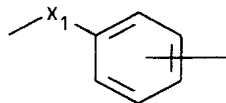
A $X_1-C_mH_{2m}-X_2-$, m eine ganze Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6
oder



und

X_1 O, NH oder NCH_3 ;

X_2 O, NH, NCH_3 oder



X_3 $-X_1-C_nH_{2n}-$, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

X_4 $-C_nH_{2n}-X_1-$, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

R₁ C₅-C₇-Cycloalkyl, Ar₁, OAr₁, CH₂-Ar₂;
CR₄R₅Ar₃, C(CH₃)₂R₆;

R₂ H, C₁-C₆-Alkyl, OH, Halogen, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₄ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl;

R₅ H, C₁-C₄-Alkyl, CF₃ und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H, Halogen, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₈ H, Halogen, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-Alkyl), COR₁₁, COOR₁₁, CHO, CONH₂, CONHR₁₁, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

R₁₁ C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl, oder Heteroaryl-(C₁-C₆-Alkyl), wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppen ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können;

Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest und der einfach mit Halogen, C₁-C₄-Alkyl und einfach mit C₁-C₄-Alkoxy substituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest

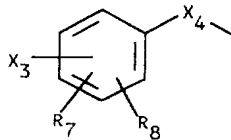
bedeuten können - mit der Maßgabe, daß

R₁ nicht die Bedeutung eines über eine C1-C4-Alkyleneinheit gebundenen unsubstituierten Phenylrestes haben darf;

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, worin

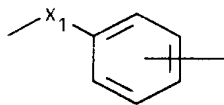
A $X_1-C_mH_{2m}-X_2$, m eine ganze Zahl 2



und

X₁ O;

X₂



X₃ $-X_1-C_nH_{2n}-$, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

X₄ $-C_nH_{2n}-X_1-$, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

R₁ C₅-C₇-Cycloalkyl, Ar₁, OAr₁, CH₂-Ar₂;
CR₄R₅Ar₃, C(CH₃)₂R₆;

R₂ H, C₁-C₆-Alkyl, OH, Cl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₄ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH;

R₅ H, C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H, F, Cl, Br, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₈ H, F, Cl, Br, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest und der einfach mit Halogen, C₁-C₄-Alkyl und einfach mit C₁-C₄-Alkoxy substituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest

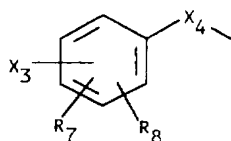
bedeuten können - mit der Maßgabe, daß

R₁ nicht die Bedeutung eines über eine C₁-C₄-Alkyleneinheit gebundenen unsubstituierten Phenylrestes haben darf;

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

A



und

X₁ O;

X₃ -X₁-CH₂-;

X₄ -CH₂-X₁-;

R₁ C₅-C₇-Cycloalkyl, Ar₁, OAr₁, CH₂-Ar₂;
CR₄R₅Ar₃, C(CH₃)₂R₆;

R₂ H, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₃ H;

R₄ CH₃, CH₂OH;

R₅ H, CH₃, CH₂OH und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H;

R₈ H;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest

bedeuten können - gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 oder 6 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-

Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen - auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylenkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden, substituiert sein kann. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en) im aliphatischen Teil und 6 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil.

Als bevorzugte Aralkylreste seien - sofern nicht anders angegeben - Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl bzw. 2-Phenyl-*iso*-propyl genannt.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatom(en). Bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Amino steht - sofern nicht anders angegeben - für eine NH₂-Funktion, die gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-C₈-Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest - gleich oder verschieden - substituiert sein kann.

Alkylamino steht im Beispiel für Methylamino, Ethylamino, Propylamino, 1-Methylenethylamino, Butylamino, 1-Methylpropylamino, 2-Methylpropylamino oder 1,1-Dimethylethylamino.

Dialkylamino steht beispielsweise für Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino, Di-(1-methylethyl)amino, Di-(1-methylpropyl)amino, Di-2-methylpropylamino, Ethylmethylamino, Methylpropylamino.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclooctadienyl und Cyclononinyl genannt.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, einen Schwefel und/oder bis zu zwei Stickstoffatomen enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind.

Als besondere heterocyclische Systeme seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindoyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindoyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyll, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyl, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyll, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyl, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanlyl, Furanonyl, Furanochinolinyll, Furanyl, Furopyranyl, Furopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindoyl, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl,

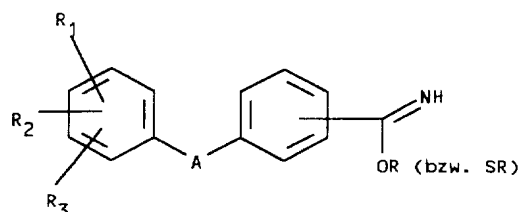
Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indoliziny, Indolonyl, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapiny, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isochinuclidinyl, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyranyl, Naphthofuranyl, Naphthyridinyl, Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinolinyl, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl, Pyranopyridinyl, Pyranochinolinyl, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinolinyl, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrroliziny, Pyrrolodioazinyl, Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinolinyl, Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminyl, Spirocumaranyl, Succinimidyl, Sulpholanyl, Sulpholenyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranonyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromanyl, Thiadecalinyl, Thianaphthenyl, Thiapyranyl, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumarinyl, Thiopyranyl, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthydrolyl, Adeniny, Alloxanyl, Alloxazinyl, Anthranilyl, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapuriny, Aziny, Azoloazinyl, Azolyl, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazolethionyl, Benzimidazolonyl, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzocinnoliny, Benzodiazociny, Benzodioxolanyl, Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl, Benzothiazepiny, Benzothiaziny, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnoliny, Depsidiny, Diazaphenanthrenyl, Diazepiny, Diaziny, Dibenzoxazepiny, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiaziny, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiaziny, Dioxanyl, Dioxenyl, Dioxepiny, Dioxinonyl, Dioxolanyl, Dioxolonyl, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyraziny, Dithiolanyl, Dithiolenyl, Dithiolyl, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaniny, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazolinyl, Imidazothiazolyl, Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolidinyl, Isoxazolinonyl, Isoxazoliny, Isoxazolonyl, Isoxazolyl, Lumaziny, Methylthyminy, Methyluracily, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl,

Oxathiolanyl, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidinyl, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl, Oxazolinyl, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnolonyl, Perhydropyrroloaziny, Perhydropyrrolothiaziny, Perhydrothiazinonyl, Perimidiny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phenoxazonyl, Phthalaziny, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridiny, Pteriny, Puriny, Pyraziny, Pyrazolidinyl, Pyrazolidonyl, Pyrazolinonyl, Parazolinyl, Pyrazolobenzodiazepiny, Pyrazolonyl, Pyrazolopyrimidinyl, Pyrazolotriaziny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridazonyl, Pyridopyraziny, Pyridopyrimidinyl, Pyrimidinethionyl, Pyrimidinyl, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepiny, Pyrimidopteridiny, Pyrrolobenzodiazepiny, Pyrrolodiaziny, Pyrrolopyrimidinyl, Chinazolidinyl, Chinazolinonyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultiny, Sultonyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyraziny, Tetrahydropyridaziny, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepiny, Thiaziny, Thiazolidinonyl, Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazolinyl, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminy, Triazolopyrimidinyl, Uracily, Xanthiny, Xylitolyl, Azabenzonaphththenyl, Benzofuroxany, Benzothiadiaziny, Benzotriazepiny, Benzotriazolyl, Benzoxadiaziny, Dioxadiaziny, Dithiadazolyl, Dithiazolyl, Furazany, Furoxany, Hydrotriazolyl, Hydroxytriziny, Oxadiaziny, Oxadiazolyl, Oxathiazinonyl, Oxatriazolyl, Pentaziny, Pentazolyl, Petraziny, Polyoxadiazolyl, Sydony, Tetraoxany, Tetrazepiny, Tetraziny, Tetrazolyl, Thiadiaziny, Thiadiazolinyl, Thiadiazolyl, Thiadioxaziny, Thiatriaziny, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepiny, Triazinoindolyl, Triaziny, Triazolinedionyl, Triazolinyl, Triazolyl, Trioxany, Triphenodioxaziny, Triphenodithiaziny, Trithiadiazepiny, Trithianyl, oder Trioxolany genannt.

Als besonders bevorzugte Heteroarylreste seien beispielsweise Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyraziny, Pyridaziny, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl und Indolyl genannt.

Die neuen Verbindungen können nach folgenden konventionellen Methoden hergestellt werden:

1. Umsetzung von Imidoestern der Formel II



(II)

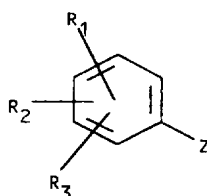
in der R_1 bis R_4 , A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C_1 - C_6 -Alkylrest oder für Benzyl steht (jedoch kann der Fachmann gewünschtenfalls auch Derivate anderer Alkohole einsetzen), und Ammoniak. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C bzw. der Siedetemperatur, soweit diese niedriger ist. Geeignete Lösungsmittel sind polare Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanole.

Bei hinreichend säurestabilen Ausgangsstoffen kann die Umsetzung statt über die Imidoester auch über die entsprechenden Säureimidchloride erfolgen.

2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen A ein über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist:

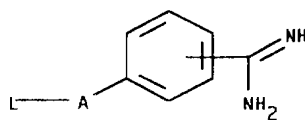
Umsetzung

(a) eines Phenols oder Thiophenols der Formel III



(III)

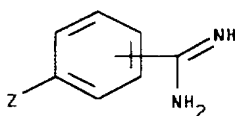
worin Z, OH oder SH darstellt und R₁, R₂ und R₃ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

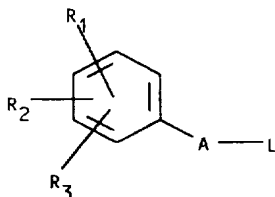
worin A die oben angegebene Bedeutung hat und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

(b) eines Phenols oder Thiophenols der Formel V



(V)

worin Z die oben angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VI:



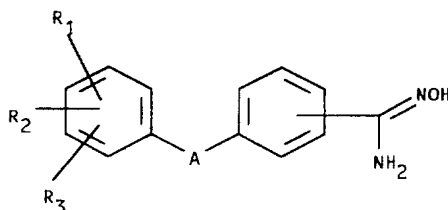
(VI)

worin A, R₁, R₂, R₃ und L die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base (Metallcarbonate, Metallhydroxide, Metallhydride) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs.

Die Phenole oder Thiophenole können auch in Form von Salzen, etwa der Alkalisalze, eingesetzt werden. Als nucleofuge Abgangsgruppe eignen sich z.B. Halogene, etwa Br oder Cl.

3. Reduktion eines Amidoxims der Formel VII:



(VII)

worin A und R₁ bis R₃ die oben angegebene Bedeutung haben.

Für die Stufe der Reduktion des Amidoxims eignet sich die katalytische Hydrierung, insbesondere mit Raney-Nickel in einem niederen Alkohol, z. B. Methanol.

Zweckmäßig wird das Amidoxim der Formel unter Zugabe der berechneten Menge derjenigen Säure, deren Salz als Endprodukt gewünscht wird, in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter leichtem Druck, z.B. bei 5 bar, bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert.

Die Ausgangsstoffe können nach üblichen Methoden aus bekannten Verbindungen erhalten werden.

So können die Ausgangsstoffe für Verfahren 1 aus den entsprechenden Nitrilen durch Umsetzung mit HCl über die Stufe der Imidchloride bzw. direkt durch Umsetzung mit z.B. C₁-C₆-Alkoholen bzw. Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie HCl erhalten werden. Auch die Umsetzung der Nitrile mit H₂S in Lösungsmitteln wie Pyridin oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließende Alkylierung bzw. Benzylierung führen zu Verbindungen der Formel II.

Ausgehend von Carbonsäureamiden, die im übrigen den Verbindungen der Formel II entsprechen, gelangt man auch durch Umsetzung mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxoniumtetrafluoroborat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur zu Verbindungen der Formel II.

Für die Herstellung der Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VII können auch Umsetzungen entsprechender Amidoxime anstelle von Amidinen analog Verfahren 1 oder 2 dienen; durch analoge oder Umsetzung entsprechender Nitrile, aus denen abschließend durch Addition von Hydroxylamin die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel VII entstehen.

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die LTB₄-rezeptorantagonistischen Eigenschaften eine Rolle spielen. Hier sind insbesondere zu nennen:

Arthritis, Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, etwa chronische Bronchitis, Psoriasis, Colitis ulcerosa, durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierte Gastro- oder Enteropathie, cystische Fibrose, Alzheimer-Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischämien, Atherosklerose, Multiple Sklerose.

Auch lassen sich mit den neuen Verbindungen Krankheiten oder Zustände behandeln, bei denen die Passage von Zellen aus dem Blut über das vaskuläre Endothelium in das Gewebe von Bedeutung ist (etwa Metastasis) oder Krankheiten und Zustände, bei denen die Kombination des LTB₄ oder eines anderen Moleküls (beispielsweise 12-HETE) mit dem LTB₄-Rezeptor einen Einfluß auf die Zell-Proliferation hat (etwa chronische myelozytische Leukämie).

Die neuen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, etwa solchen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, oder z.B. mit Antiallergika, Sekretolytika, β_2 -Adrenergika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

Zur pharmakologischen und biochemischen Untersuchung der Wirkungsverhältnisse eignen sich Tests, wie sie beispielsweise in der WO 93/16036, S. 15 bis 17, - auf die hier inhaltlich Bezug genommen wird - dargestellt sind.

Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist - außer von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und dem Körpergewicht des Patienten - abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes. Bei oraler Anwendung liegt die Dosis zwischen 10 und 500 mg, vorzugsweise zwischen 20 und

250 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem Patienten zwischen etwa 0,5 und 25, vorzugsweise zwischen etwa 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt.

Inhalationslösungen enthalten im allgemeinen zwischen etwa 0,5 und 5 % Wirkstoff. Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen:

Formulierungsbeispiele

1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	474 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:

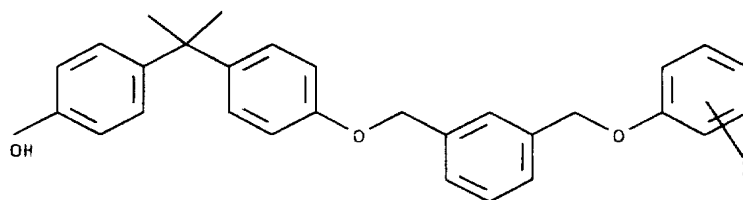
Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapiteln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 33 45 722, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, inhaliert.

Synthesebeispiel



Amidoxim: $X = \text{para-C(=NOH)NH}_2$

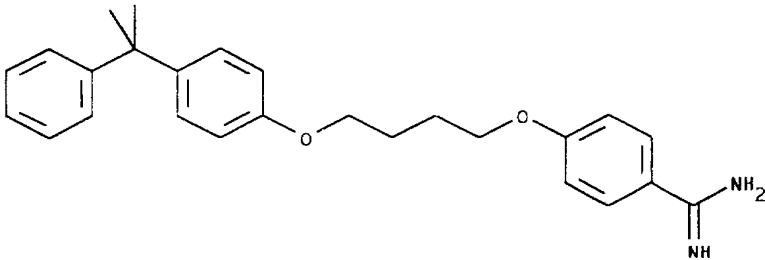
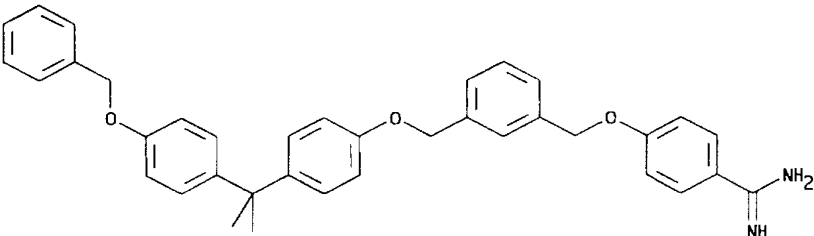
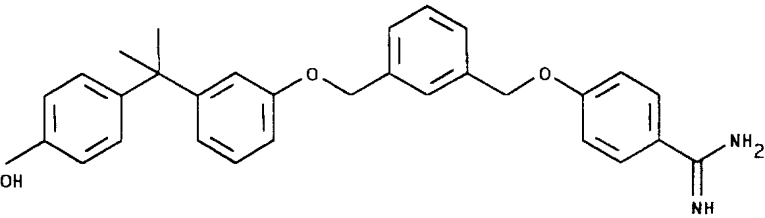
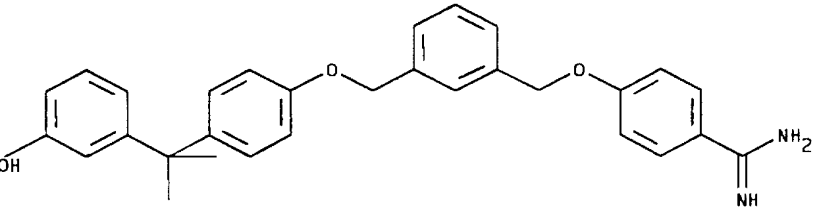
2,0 g des Nitrils der obigen Formel ($X = \text{para-CN}$) werden in 40 ml Ethanol vorgelegt, unter Rückfluß erhitzt und ein Gemisch aus 1 g Na_2CO_3 in 5 ml Wasser und 1,24 g Hydroxylamin x HCl zugetropft. Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser verrührt, 3 x mit je 50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet. Nach Filtrieren wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ 9 : 1) gereinigt. Das Produkt wird in Ethanol gelöst, mit ethanolischer HCl angesäuert und mit Ether als Hydrochlorid ausgefällt. Das anfallende Öl wird mit Essigester kristallisiert. Ausbeute: 2,0 g weiße Kristalle.

4-[[[3-[[4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]-benzolcarboximidamid hydrochlorid ($X = \text{para-C(=NH)-NH}_2$)

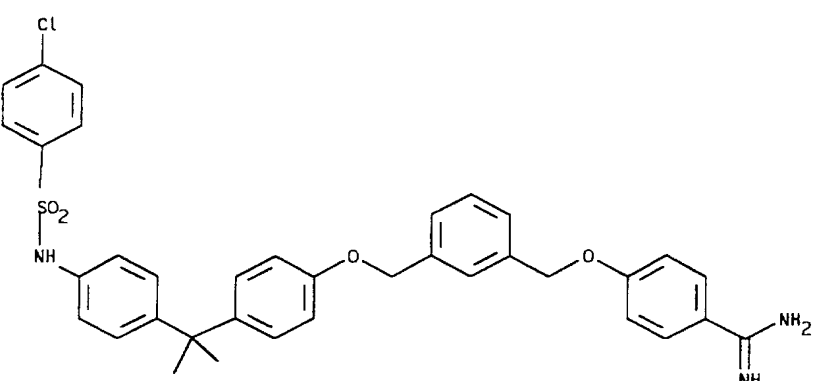
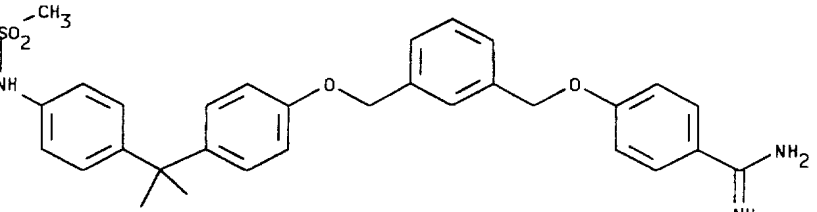
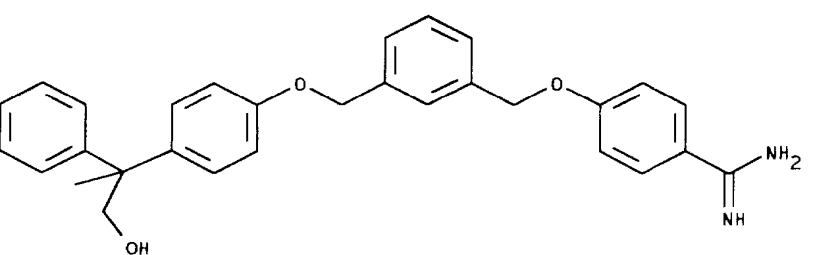
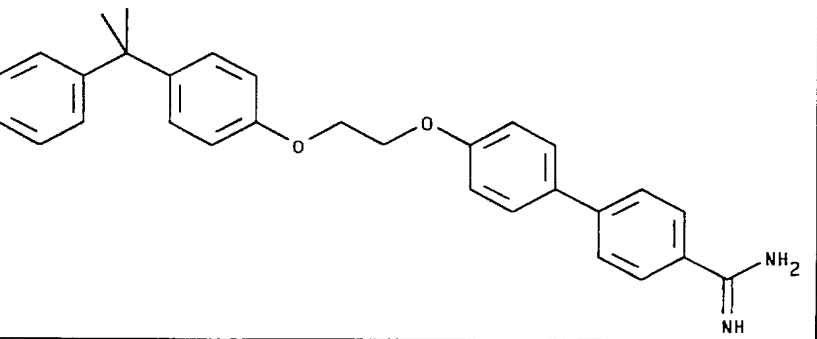
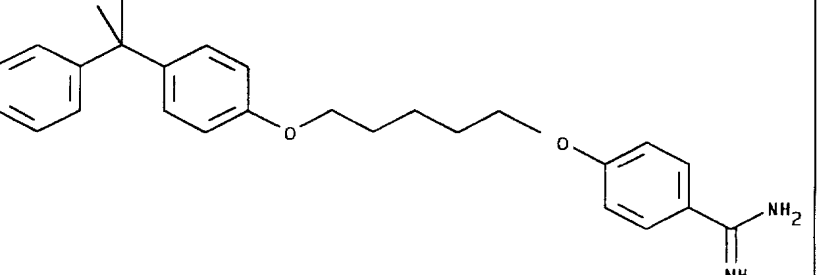
2,0 g des Amidoxims der obigen Formel ($X = \text{para-C(=NOH)-NH}_2$) werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 5 g methanolfeuchtem Raney-Nickel unter Zusatz von 1 ml 20 %iger Ammoniumchloridlösung 5 h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Das Nickel wird abgesaugt und die Lösung über Kieselgur filtriert. Nach

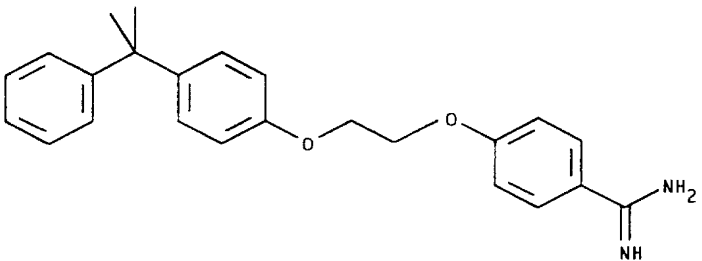
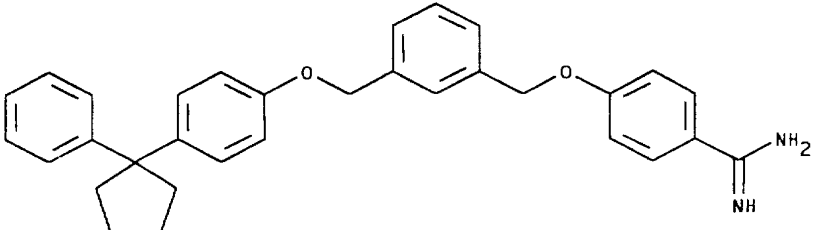
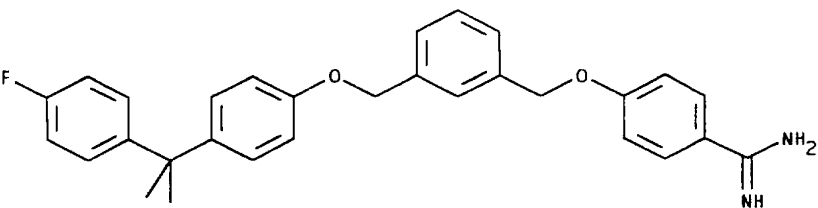
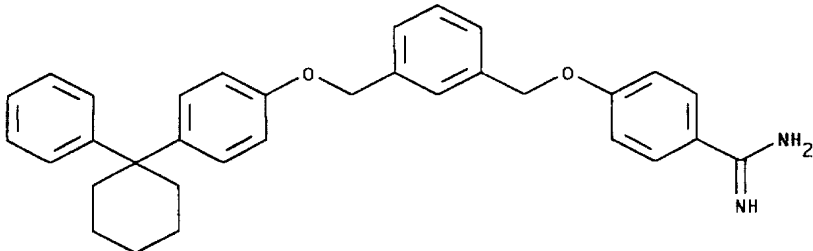
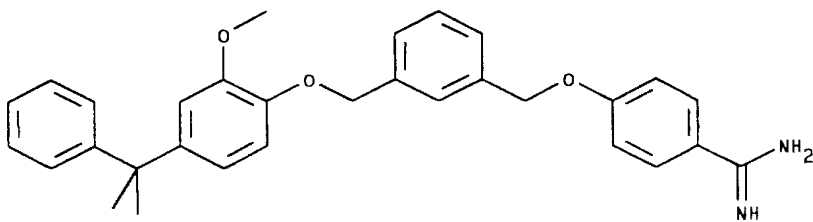
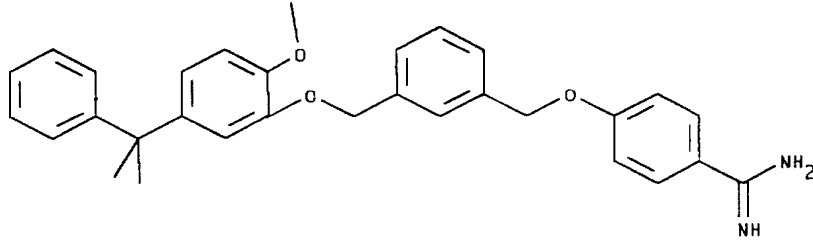
Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit 50 ml Wasser verrührt. Die Kristalle werden abgesaugt und 2 x aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 1,0 g der Amidinverbindung (obige Formel, X = *para*-C(=NH)-NH₂) als Hydrochlorid, Fp. 234-236°C.

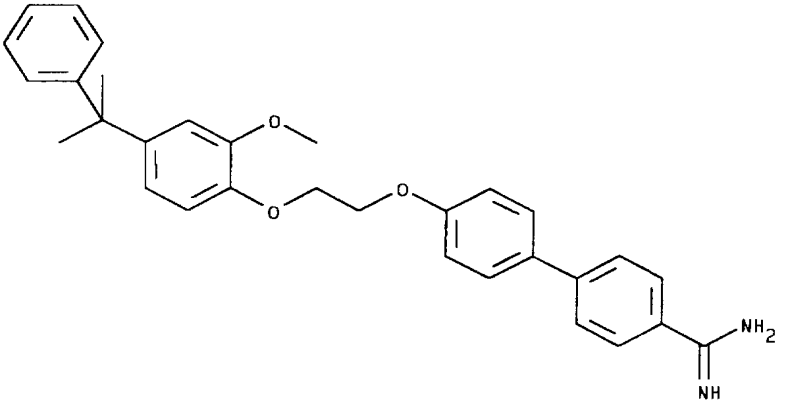
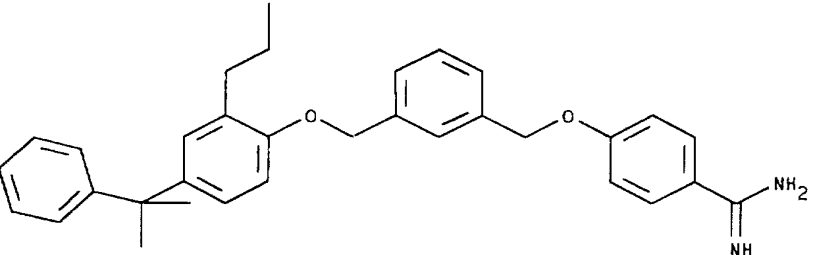
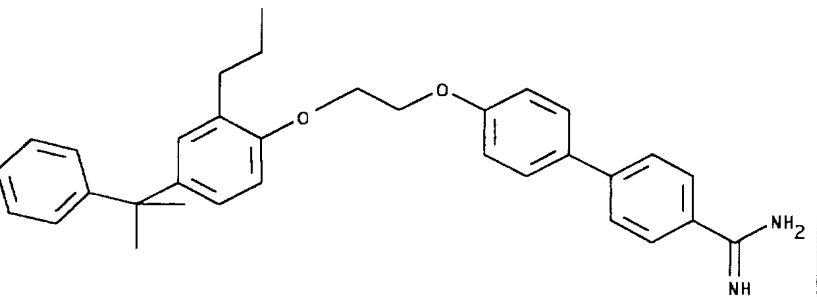
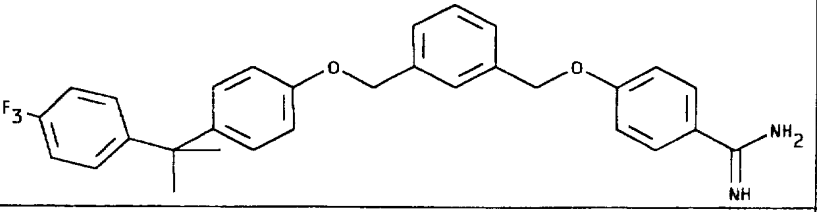
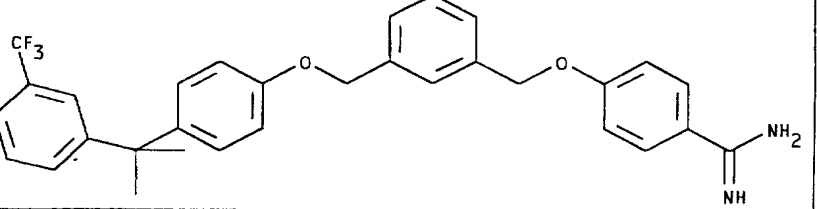
Gemäß dieser Vorschrift werden u. a. auch folgende Verbindungen erhalten:

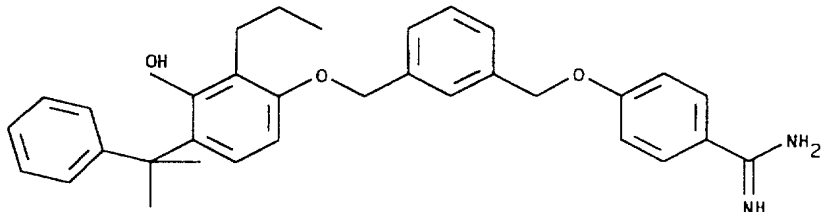
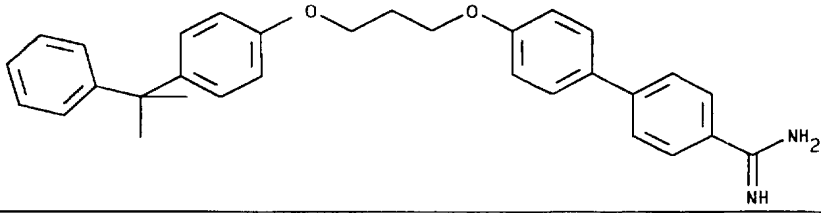
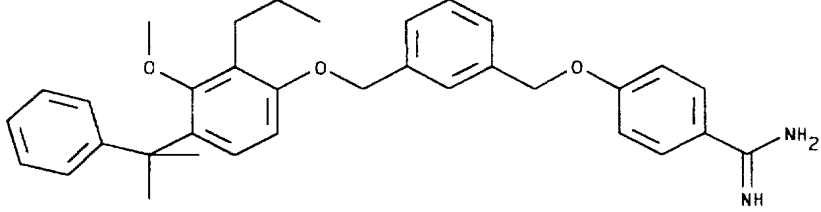
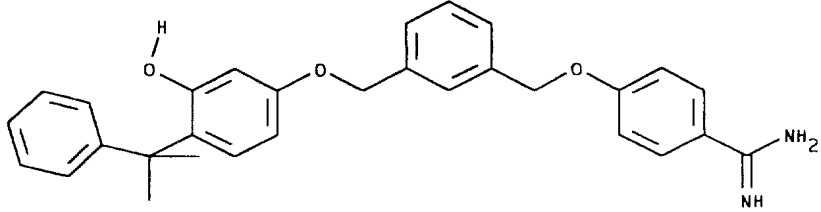
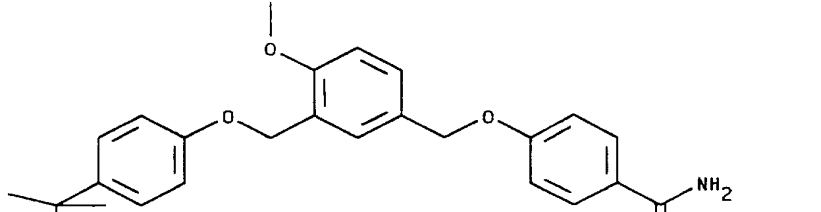
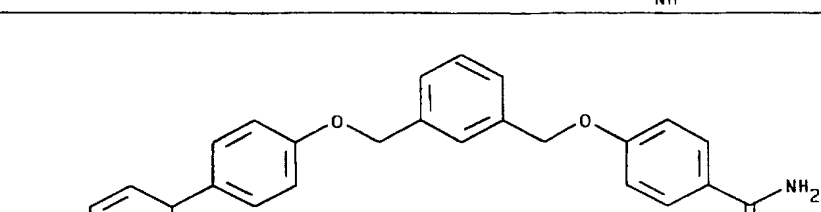
Lfd. Nr.	Verbindung	Salzform	Fp [°C] min	Fp [°C] max
2		Chlorid	135	140
3		Chlorid	136	
4		Fumarat	199	200
5		Methan-sulfonat	193	198

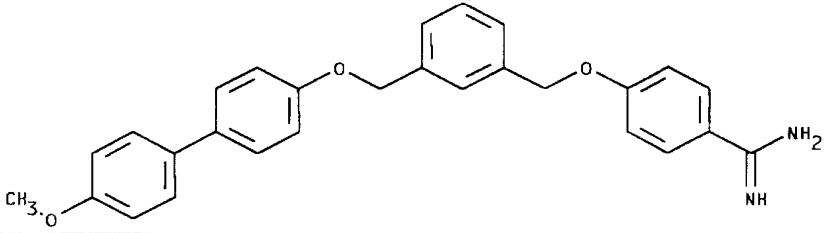
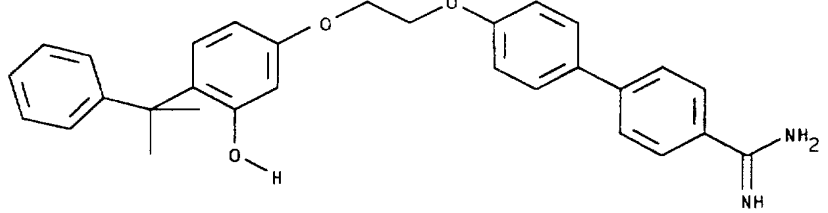
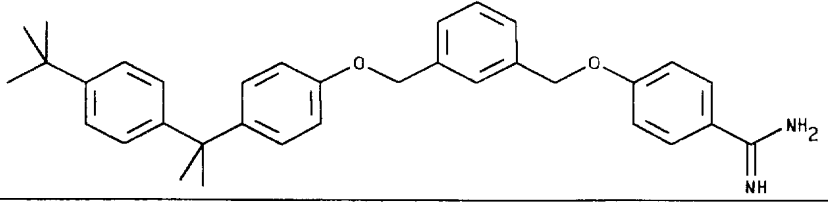
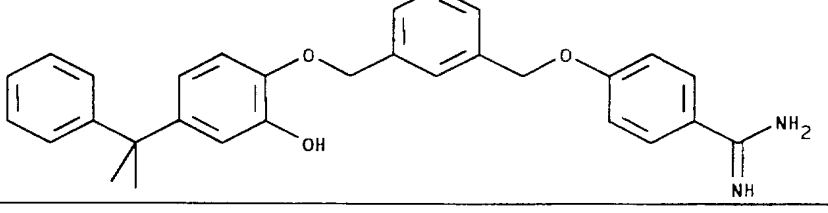
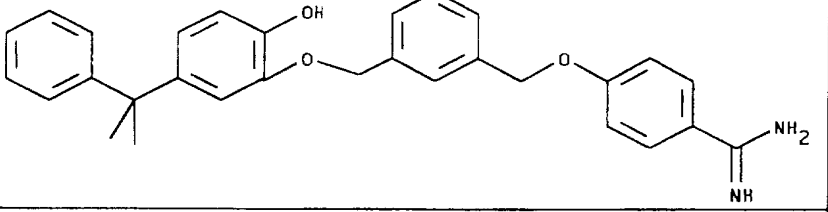
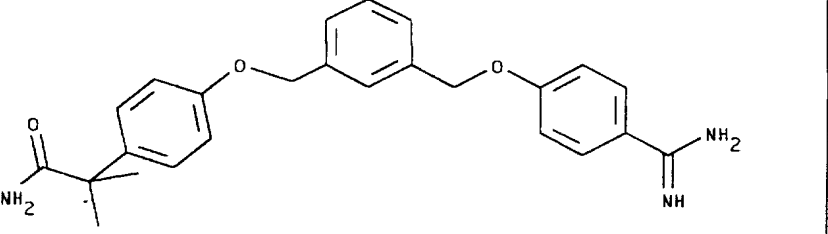
6		Methan-sulfonat	118	125
7		Chlorid	156	
8		Chlorid	218	220
9		Chlorid	130	132
10		Chlorid	117	121
11		Dichlorid	206	

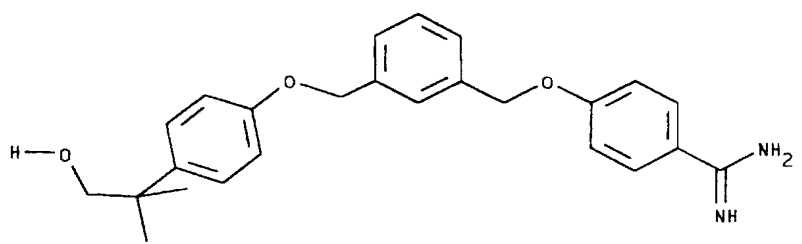
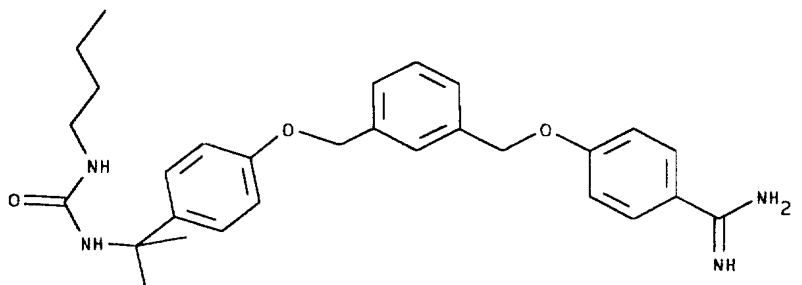
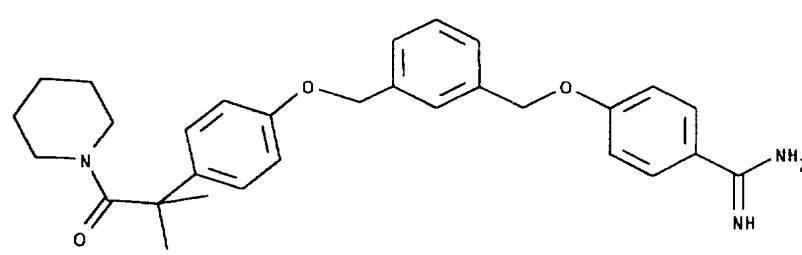
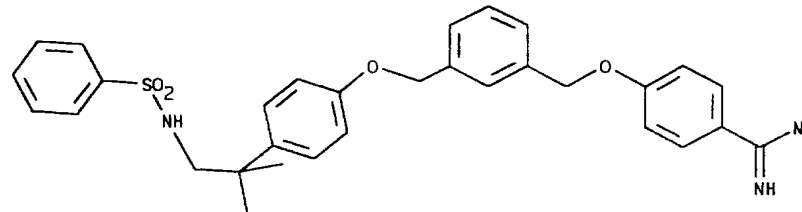
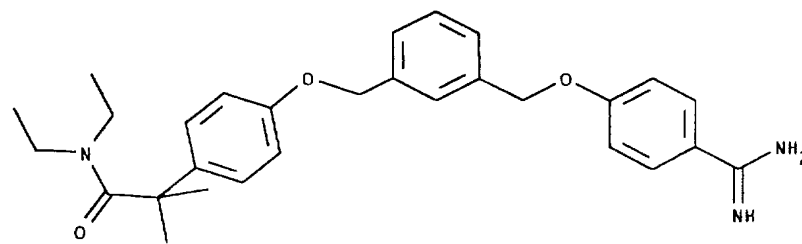
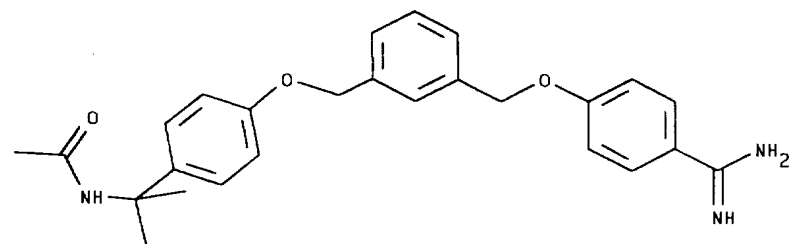
12		Chlorid	165	
13		Chlorid	220	
14		Chlorid	172	175
15		Chlorid	199	275
16		Chlorid	152	155

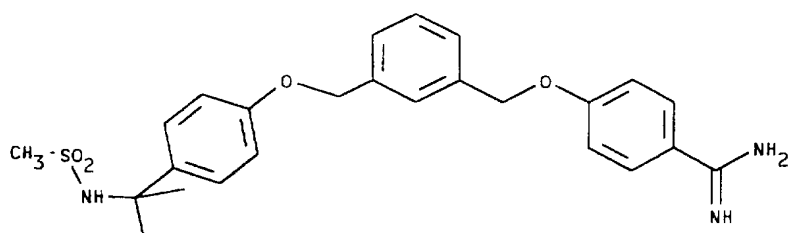
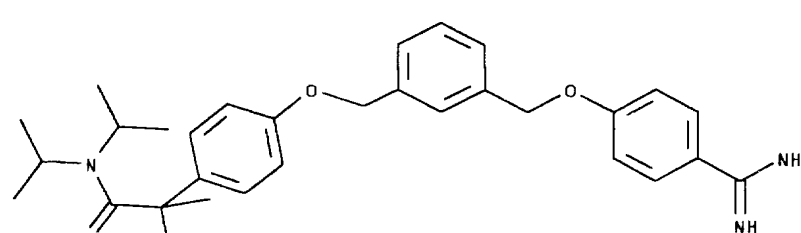
17		Chlorid	186	193
18		Chlorid	162	165
20		Methan-sulfonat	148	154
21		Sulfat	195	
21		Methan-sulfonat	153	156
22		Fumarat	215	240

23		Methan-sulfonat	221	224
24		Sulfat	217	
25		Methan-sulfonat	215	218
26		Methan-sulfonat	178	181
27		Methan-sulfonat	138	140

28		Methan-sulfonat	123	126
29		Chlorid	193	196
30		Methan-sulfonat	133	137
31		Fumarat	225	
32		Sulfat	230	
33		Methan-sulfonat	230	

34		Methan-sulfonat	230	
35		Methan-sulfonat	230	233
36		Methan-sulfonat	184	187
37		Methan-sulfonat	175	177
38		Methan-sulfonat	160	167
39		Chlorid	258	259

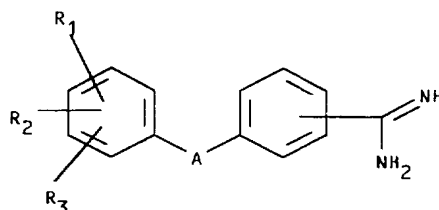
40		Chlorid	212	213
41		Fumarat	219	220
42		Fumarat	257	
43		Fumarat	211	212
44		Fumarat	258	260
45		Fumarat	224	226

46		Fumarat	224	226
47		Fumarat	216	

Überraschenderweise zeigen die in dem Beispiel und der Tabelle aufgeführten Verbindungen hervorragende K_i -Werte, die zu einem großen Teil in einem Bereich von 0.2 bis 0.7 nmol/l liegen (RB.LTB4 / U937-Zellen).

Patentansprüche:

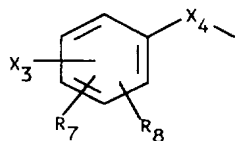
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin

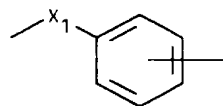
A $X_1-C_mH_{2m}-X_2-$, oder m eine ganze Zahl 2, 3, 4, 5 oder 6
oder



und

X_1 O, NH oder NCH_3 ;

X_2 O, NH, NCH_3 oder



X_3 $-X_1-C_2H_{2n}-$;

X_4 $C_nH_{2n}-X_1-$, $n = 1$ oder 2 ;

R_1 C_5-C_7 -Cycloalkyl, Ar_1 , OAr_1 , CH_2-Ar_2 ,
 $CR_4R_5Ar_1$, $C(CH_3)_2R_6$;

R_2 H, C_1-C_6 -Alkyl, OH, Halogen, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl;

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₄ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl;

R₅ H, C₁-C₄-Alkyl, CF₃ und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H, Halogen, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₈ H, Halogen, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-Alkyl), COR₁₁, COOR₁₁, CHO, CONH₂, CONHR₁₁, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

R₁₁ C₁-C₆-Alkyl, C₅-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, oder Heteroaryl-(C₁-C₆-Alkyl), wobei die Aryl- oder Heteroarylgruppen ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können;

Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest und der einfach mit Halogen, C₁-C₄-Alkyl und einfach mit C₁-C₄-Alkoxy substituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest,

wobei der unsubstituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest

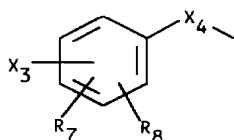
bedeuten können - mit der Maßgabe, daß

R_1 nicht die Bedeutung eines über eine C1-C4-Alkyleneinheit gebundenen unsubstituierten Phenylrestes haben darf -

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

2. Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, worin

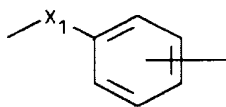
A $X_1-C_mH_{2m}-X_2$ -, m eine ganze Zahl 2 oder



und

X_1 O;

X_2



X_3 $-X_1-C_nH_{2n}-$, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

X_4 $-C_nH_{2n}-X_1$ -, worin n eine ganze Zahl 1 oder 2;

R_1 C5-C7-Cycloalkyl, Ar_1 , OAr_1 , CH_2-Ar_2 ;
 $CR_4R_5Ar_3$, $C(CH_3)_2R_6$;

R_2 H, C1-C6-Alkyl, OH, Cl, O-(C1-C6)-Alkyl;

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₄ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH;

R₅ H, C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H, F, Cl, Br, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₈ H, F, Cl, Br, OH, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest und der einfach mit Halogen, C₁-C₄-Alkyl und einfach mit C₁-C₄-Alkoxy substituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest, wobei der unsubstituierte Phenylrest ausgenommen ist;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Arylrest

bedeuten können - mit der Maßgabe, daß

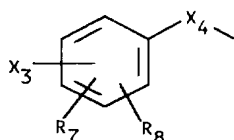
R₁ nicht die Bedeutung eines über eine C₁-C₄-Alkyleneinheit gebundenen unsubstituierten Phenylrestes haben darf;

gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in

Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

3. Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, worin

A



und

X₁ O;

X₃ -X₁-CH₂-;

X₄ -CH₂-X₁-;

R₁ C₅-C₇-Cycloalkyl, Ar₁, OAr₁, CH₂-Ar₂;
CR₄R₅Ar₃, C(CH₃)₂R₆;

R₂ H, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₃ H;

R₄ CH₃, CH₂OH;

R₅ H, CH₃, CH₂OH und

R₄ und R₅ auch gemeinsam eine C₄-C₆-Alkylengruppe bilden können;

R₆ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄)-Alkyl, CONR₉R₁₀, CH₂NR₉R₁₀;

R₇ H;

R₈ H;

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl;

R₁₀ H oder C₁-C₆-Alkyl und

R₉ und R₁₀ gemeinsam auch eine C₄-C₆-Alkylengruppe darstellen können;

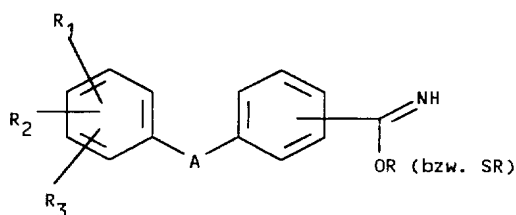
Ar₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest;

Ar₂ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest;

Ar₃ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy oder mit Hydroxy und C₁-C₆-Alkyl substituierten Arylrest;

bedeuten können -gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Imidoester der allgemeinen Formel II



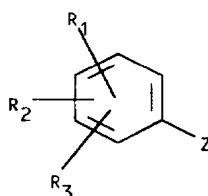
(II)

in der R₁ bis R₄ und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C₁-C₆-Alkylrest oder für Benzyl steht mit Ammoniak, in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in einem polaren organischen

Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Methanol, Ethanol oder Propanolen bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C bzw. der Siedetemperatur, soweit diese niedriger ist, umgesetzt.

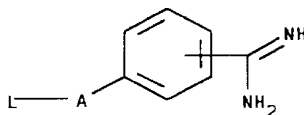
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsmaterial anstelle der Imidoester der allgemeinen Formel II die entsprechenden Säureimidchloride einsetzt.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, in denen A ein über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

ein Phenol oder Thiophenol der Formel III



(III)

worin Z, OH oder SH darstellt und R₁, R₂ und R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



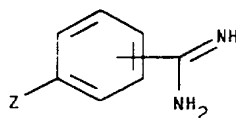
(IV)

worin A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base, bevorzugt eines Metallocarbonats, Metallhydroxids oder Metallhydrids, bei Temperaturen

zwischen 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, wobei die Phenole oder Thiophenole alternativ in Form ihrer Salze, bevorzugt der Alkalisalze, eingesetzt werden können und als nucleofuge Abgangsgruppe vorzugsweise ein Halogen und besonders bevorzugt Br oder Cl eingesetzt werden, umgesetzt.

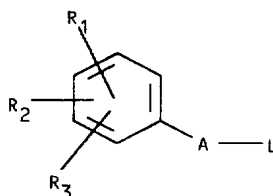
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, in denen A ein über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

ein Phenol oder Thiophenol der allgemeinen Formel V



(V)

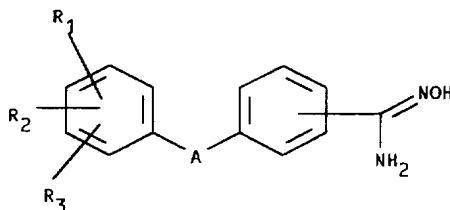
worin Z die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VI:



(VI)

worin A, R₁, R₂, R₃ und L die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base, bevorzugt eines Metallcarbonats, Metallhydroxids oder Metallhydrids, bei Temperaturen zwischen 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, wobei die Phenole oder Thiophenole alternativ in Form ihrer Salze, bevorzugt der Alkalisalze, eingesetzt werden können und als nucleofuge Abgangsgruppe vorzugsweise ein Halogen und besonders bevorzugt Br oder Cl eingesetzt werden, umgesetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß ein Amidoxim der allgemeinen Formel VII



(VII)

- worin A und R₁ bis R₃ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, bevorzugt auf katalytischem Wege, besonders bevorzugt in Gegenwart von Raney-Nickel, in einem inerten polaren Lösungsmittel, vorzugsweise in einem niederen Alkohol, besonders bevorzugt in Methanol, unter einem erhöhten Druck besonders bevorzugt bei einem Druck von 5 bar, reduziert
9. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalze neben üblichen Hilfs- und Trägersstoffen.
10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittel.
11. Verwendung von Verbindungen nach Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 10 als Arzneimittel mit LTB₄-antagonistischer Wirkung
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Stereoisomere sowie deren Säureadditionssalze zur Herstellung eines Medikaments zur therapeutischen Behandlung von Arthritis, Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung wie chronischer Bronchitis, Psoriasis, Colitis ulcerosa, durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierter Gastro- oder Enteropathie, cystischer Fibrose, Alzheimer-Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischämien, Atherosklerose, multipler Sklerose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC 1/EP 96/05529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C257/18 C07D211/06 A61K31/155 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 246 965 A (MAIN) 21 September 1993 see claim 1 ---	1-12
Y	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 19 August 1993 cited in the application see claim 1 ---	1-12
Y	DE 43 09 285 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 29 September 1994 see claim 1 -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 1997

Date of mailing of the international search report

09.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PLI/EP 96/05529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5246965 A	21-09-93	AU 1807292 A CA 2070796 A EP 0518818 A HU 61977 A JP 5239008 A	17-12-92 12-12-92 16-12-92 29-03-93 17-09-93
-----	-----	-----	-----
WO 9316036 A	19-08-93	DE 4203201 A DE 4224289 A DE 4244241 A AU 3349793 A CA 2129526 A CZ 9401886 A EP 0625138 A FI 943618 A HU 68419 A JP 7503718 T NO 942903 A SK 91494 A ZA 9300733 A	12-08-93 27-01-94 30-06-94 03-09-93 06-08-93 15-03-95 23-11-94 04-08-94 28-06-95 20-04-95 03-10-94 08-02-95 06-08-93
-----	-----	-----	-----
DE 4309285 A	29-09-94	AU 6378094 A BG 100069 A CA 2158994 A CN 1124486 A CZ 9502466 A WO 9421616 A EP 0690849 A FI 954491 A JP 8508467 T NO 953763 A PL 310806 A SK 117495 A ZA 9401993 A	11-10-94 30-04-96 29-09-94 12-06-96 14-02-96 29-09-94 10-01-96 22-09-95 10-09-96 25-09-95 08-01-96 10-01-96 23-09-94
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/05529

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C257/18 C07D211/06 A61K31/155 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 246 965 A (MAIN) 21. September 1993 siehe Anspruch 1 ---	1-12
Y	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 19. August 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-12
Y	DE 43 09 285 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 29. September 1994 siehe Anspruch 1 -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. April 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goetz, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5246965 A	21-09-93	AU 1807292 A	17-12-92
		CA 2070796 A	12-12-92
		EP 0518818 A	16-12-92
		HU 61977 A	29-03-93
		JP 5239008 A	17-09-93

WO 9316036 A	19-08-93	DE 4203201 A	12-08-93
		DE 4224289 A	27-01-94
		DE 4244241 A	30-06-94
		AU 3349793 A	03-09-93
		CA 2129526 A	06-08-93
		CZ 9401886 A	15-03-95
		EP 0625138 A	23-11-94
		FI 943618 A	04-08-94
		HU 68419 A	28-06-95
		JP 7503718 T	20-04-95
		NO 942903 A	03-10-94
		SK 91494 A	08-02-95
		ZA 9300733 A	06-08-93

DE 4309285 A	29-09-94	AU 6378094 A	11-10-94
		BG 100069 A	30-04-96
		CA 2158994 A	29-09-94
		CN 1124486 A	12-06-96
		CZ 9502466 A	14-02-96
		WO 9421616 A	29-09-94
		EP 0690849 A	10-01-96
		FI 954491 A	22-09-95
		JP 8508467 T	10-09-96
		NO 953763 A	25-09-95
		PL 310806 A	08-01-96
		SK 117495 A	10-01-96
		ZA 9401993 A	23-09-94
